

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

19



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets

11 Veröffentlichungsnummer:

0 338 383  
A2

12

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: 89106384.4

51 Int. Cl.<sup>4</sup>: A61K 9/54, A61K 9/24

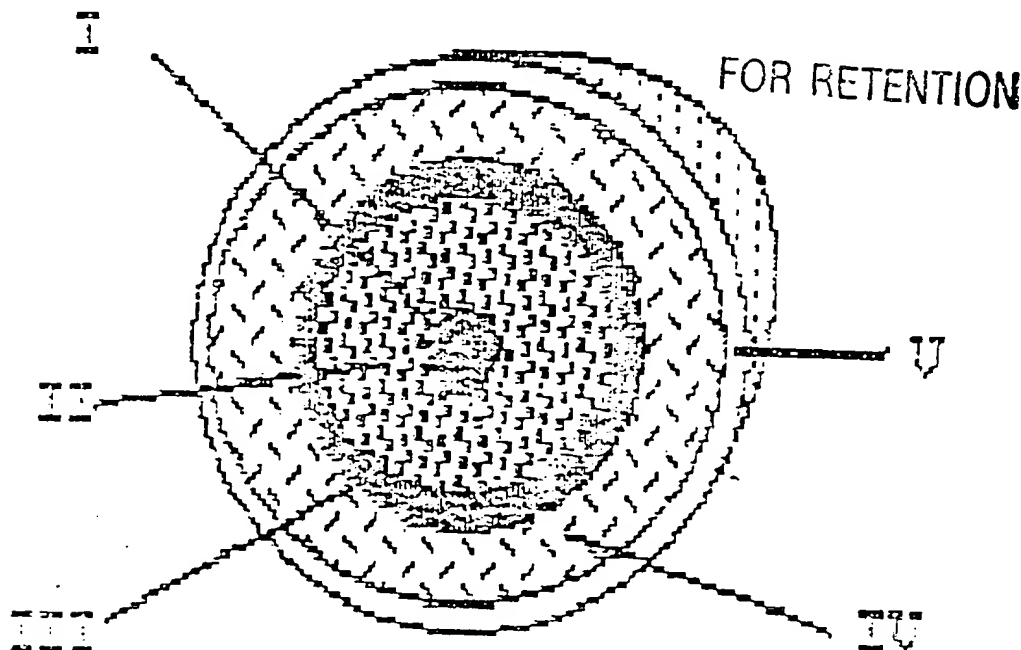
22 Anmeldetag: 11.04.89

30 Priorität: 16.04.88 DE 3812799

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
25.10.89 Patentblatt 89/4384 Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE71 Anmelder: SCHWARZ PHARMA AG  
Mittelstrasse 11-13  
D-4019 Monheim/Rhld(DE)72 Erfinder: Klokke-Bethke, Karin, Dr.rer.nat.  
Grazer Strasse 17  
D-4019 Monheim/Rhld(DE)  
Erfinder: Fischer, Wilfried, Dr.rer.nat.  
Anemonenweg 16  
D-5093 Burscheid(DE)

54 Oral zu verabreichende pharmazeutische Zubereitung mit kontrollierter Wirkstofffreisetzung und Verfahren zu deren Herstellung.

57 Oral zu verabreichende pharmazeutische Zubereitung mit kontrollierter Wirkstofffreisetzung, enthaltend einen Kern, der selbst aus mindestens einer pharmakologisch aktiven Substanz besteht oder einen Kern aus physiologisch unbedenklichem Material, den eine wirkstoffhaltige Schicht, enthaltend mindestens eine pharmakologisch aktive Substanz, gegebenenfalls eine Membran, eine Säureschicht, bestehend aus mindestens einer physiologisch unbedenklichen Säure und eine Verbundmembran, bestehend aus einem pH-sensitiven Polymer und einem unlöslichen Polymer, umhüllen sowie Verfahren zu deren Herstellung. Die pharmazeutische Zubereitung ist für alle beanspruchten Arzneiformen und zur Therapie von Krankheiten anwendbar.



EP 0 338 383 A2

# ORAL ZU VERABREICHENDE PHARMAZEUTISCHE ZUBEREITUNG MIT KONTROLLIERTER WIRKSTOFF-FREISETZUNG UND VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG

Die vorliegende Erfindung betrifft eine oral zu verabreichende pharmazeutische Zubereitung mit kontrollierter Wirkstofffreisetzung und Verfahren zu deren Herstellung wie sie in den Patentansprüchen einzeln gekennzeichnet ist.

- Es ist bekannt, Retardarzneiformen einzusetzen, um die Einnahmefrequenz zu senken und durch Vermeidung von Plasmaspiegelspitzen Nebenwirkungen zu minimieren. Dadurch soll die Patientencompliance erhöht werden. Idealerweise soll die einmal tägliche Gabe der entsprechenden Arzneimittel angestrebt werden.

- Das Erreichen des Zieles ist abhängig von:  
einmal den Eigenschaften der Pharmaka selbst wie biologische Halbwertszeit, Absorptionscharakteristik und Toleranzentwicklung;  
als auch den Eigenschaften der verwendeten Retardarzneiform wie Wirkstofffreisetzungsprofil und Aufenthaltsdauer in den resorbierenden Magen-Darmabschnitten.

- Standardretardformen setzen den Wirkstoff in weniger als 8 Stunden frei, "langretardierte" Arzneiformen besitzen eine Freisetzungszeit von mehr als 8 Stunden. Diesen herkömmlichen Retardformen ist die zeitlich annähernd konstante Freisetzungsgeschwindigkeit gemeinsam.

- Pharmaka, die bei chronischer Anwendung Toleranzbildung erwarten lassen (z.B. Nitrate, Corticosteroide) bzw. deren Wirkung oder unerwünschte Wirkung von der tageszeitlich unterschiedlichen Applikation abhängig ist (z.B. Glucocorticoide), sollten in Intervallen mit wirkstoffhaltigen und quasi "wirkstofffreien" Blutspiegeln, zumindest solchen unterhalb der Toleranz- bzw. Toxizitätsschwelle angewendet werden (J. Urquhart, Delivery systems & pharmacodynamics in new drug research & development, BIOTECH 1985 USA, Online Publications, Pinner, UK 1985, p. 321-331). Zur einmal oder zweimal täglichen Gabe in langretardierte Formulierungen, die den Wirkstoff gleichmäßig abgeben, sind sie nicht geeignet. Hierbei besteht die Gefahr, daß sich bei konstanten Plasmaspiegeln sehr schnell Wirkungsabschwächungen oder Nebenwirkungen durch physiologische Gegenregulationen einstellen. Arzneiformen, die nach einmaliger Verabreichung mehrere Plasmaspiegelspitzen und -täler erzeugen, würden z.B. die Toleranzentstehung vermindern oder sogar verhindern. Darüberhinaus würde die Einnahmehäufigkeit gesenkt und die Compliance erhöht.

- Mit herkömmlichen, über die Zeit mit konstanter Geschwindigkeit freisetzenden Retardformen können derartige pulsierende Plasmaspiegel nicht erreicht werden: Bei richtiger Ausführung der dem derzeitigen Stand der Technik entsprechenden Retardformen wird ein mehr oder weniger konstantes Plasmaspiegelplateau erzeugt, das durch Zugabe einer Initialdosis in Fällen, wo dies erforderlich ist, schnell erreicht wird. Nach einer bestimmten Zeit, die durch die Transitzeit der Retardform durch resorbierende Magen-Darm-Abschnitte in Kombination mit der gewählten Freisetzungszeit bestimmt wird, fallen die Plasmaspiegel bis zum nächsten Einnahmezeitpunkt ab. Ein erneutes Anfluten der Wirksubstanz bei einmaliger Einnahme ist dabei nicht möglich (D. Ganderton, Drug Design and Delivery, 2, 1-7 (1987). Gerade dies wäre aber zur Erzeugung fluktuierender Plasmaspiegel notwendig.

- Pharmaka, die keiner Wirkungsabschwächung bei konstanten Plasmaspiegeln unterliegen, können in der Regel durch Verabreichung in einer langretardierte, d.h. kontinuierlich freisetzenden Retardarzneiform keine gleichmäßigen Plasmaspiegelverläufe über 24 Stunden erreichen. Im Mittel 6-8 Stunden nach der Applikation gelangen Retardarzneiformen, zumindest nach Nüchterngabe, unabhängig davon, ob sie als single oder multiple dose Formen eingesetzt werden, in untere Dünndarmabschnitte wie das distale Ileum oder ins Colon. Für die überwiegende Anzahl von Pharmaka ist in diesen Abschnitten die Resorptionsgeschwindigkeit gegenüber dem Dünndarmbereich reduziert. Setzt eine Retardform den Wirkstoff mit gleichbleibender Geschwindigkeit frei, führt das unvermeidlich zu einem Abfall der Plasmaspiegel. Außer der pharmakonspezifischen Absorptionscharakteristik führen im unteren Dünndarm und im Colon die Reduzierung des Wassergehaltes, geänderte Lösungs- und Diffusionsverhältnisse und die zunehmende Viskosität des Darminhaltes zu einer allgemeinen unspezifischen Resorptionsverschlechterung von Wirkstoffen aus verschiedenen Darreichungsformen. Es sind nur wenige Beispiele bekannt wie z.B. Theophyllin, Metoprolol (A.L. Golub et al. J.Allergy.Clin.Immunol. 78, 689-694 (1986); G. Ragnarson et al. Development of a new controlled release Metoprolol Product, 6th Pharmaceutical Technology Conference Canterbury, England, 1987, Vol 1, p. 65-81), bei denen gleichmäßige Plasmaspiegel über 24 Stunden mit langretardierte Arzneiformen erreicht wurden.

Langretardierte Arzneiformen führen zu einer Wirkstofffreisetzung über eine solche Zeitspanne, daß ein Teil der Dosis in weniger gut absorbierende Darmabschnitte gelangt. Diese Teildosis ist nicht in dem Maße

für den Organismus nutzbar wie die in den übrigen Darmabschnitten freigesetzte. Bioverfügbarkeitsverluste sind die Folge. Es wird im Verhältnis weniger resorbiert als aus höhergelegenen Darmabschnitten. Aus diesem Grunde wird empfohlen (R. Khosla und S.S. Davis, J.Pharm.Pharmacol., 39, 47-49(1987); D.Ganderton, Drug Design and Delivery, 2, 1-7(1987)), eine Retardierungszeit von 8-12 Stunden nicht zu überschreiten, um nicht einen zu hohen Bioverfügbarkeitsverlust in Kauf nehmen zu müssen. Der kann dann auftreten, wenn die Freisetzungszeit in vivo so lang wird, daß die Retardform mit einem noch nicht resorbierten Dosisanteil bereits wieder ausgeschieden wird.

Vorteilhaft wären Arzneiformen, die unter Berücksichtigung der entsprechenden Resorptionsgeschwindigkeiten Arzneistoffe dem Organismus so anbieten, daß bei einmaliger Gabe pro Tag über einen gewünschten Zeitraum gleichmäßige Plasmaspiegel resultieren. Dies kann bedeuten, daß die Arzneiformulierung z.B. im Colon ihren Arzneistoff mit höherer Geschwindigkeit freisetzen muß als in den übrigen Darmabschnitten.

Arzneiformen, die die Gesamt- oder eine Teildosis des Wirkstoffes im Dickdarmbereich freisetzen sollen, müssen so konzipiert sein, daß sie unter Zuhilfenahme einer wirkstoffabgabefreien Zeitspanne (Lagphase) oder durch ein vom Dickdarmmilieu abgeleitetes Signal mit der Wirkstofffreigabe beginnen. Im ersten Fall muß das freisetzungsfreie Intervall so bemessen sein, daß nach der zu erwartenden Transitzeit von der Einnahme bis zum Erreichen des Colons hier der Wirkstoff zur Verfügung steht.

Mögliche vom Dickdarm abgeleitete Signale können colonspezifische Enzyme sein. Beispielsweise ist bekannt, daß bevorzugt im Colonbereich azogruppenhaltige Substanzen bakteriell reduziert werden (H. Schröder und D.E.S. Campbell, Clin.Pharmacol.Ther., 13, 539 (1972)).

In Abhängigkeit vom verwendeten Pharmakon kann seine Resorptionsgeschwindigkeit aus dem Colon selbst so gering sein, daß eine retardierte Wirkstoffabgabe im Colonbereich selbst nicht sinnvoll ist. Arzneiformen, die langsam aus den unteren Darmabschnitten resorbiert werden, müssen hier schnell freigesetzt werden. Durch die dadurch erreichte Erhöhung der Wirkstoffkonzentration im betreffenden Resorptionsgebiet kann bei anzunehmender passiver Diffusion, dem Fick'schen Gesetz entsprechend, der Wirkstofftransport durch die Dickdarmschleimhaut erhöht werden.

In der Literatur sind Versuche bekannt, das Colon als Zielorgan für die Wirkstoffabgabe mit Retardarzneiformen zu erreichen. So beschreiben die DOS 3538038 A1, DOS 3538040 A1 und die US-PS 4,627,851 osmotische Systeme, die geeignet sein sollen, den in ihnen enthaltenen Wirkstoff erst im Colon freizusetzen. Die Freisetzungsgeschwindigkeit ist jedoch konstant und außerdem so gering (zwischen 10 und etwa 80% in 26 bis 28 Std), daß die Gefahr der Ausscheidung der noch pharmakonhaltigen Formulierung besteht. In der Praxis resultiert der mögliche Verlust eines unvorhersehbaren Dosisanteils und damit eine unkontrollierbare Bioverfügbarkeitsminderung.

Dieses nicht zu beeinflussende Verhalten der so konzipierten osmotischen Systeme widerspricht dem Grundgedanken einer Arzneiform mit *kontrollierter* Wirkstoffabgabe: Die Transitzeit solcher single dose Arzneiformen zum Colon ist im Einzelfall dann unvorhersehbar, wenn die Applikation nach oder zusammen mit einer Mahlzeit erfolgt (S.S. Davis et al. Int. J. Pharmaceutics, 21, 331-340 (1984)). Sie kann im Extremfall bis über 10 Stunden betragen und ist sehr starken interindividuellen Variationen ausgesetzt (H. Bechgaard und K. Ladefoged, J.Pharm.Pharmacol., 33, 791-792 (1981)). Die Zeit, nach der die Wirkstoffdosis zur Resorption zur Verfügung steht, ist somit also unkontrollierbar. Dies kann zu einem nicht akzeptablen Wirksamkeitsverlust führen. Damit ist die Arzneimittelsicherheit nicht gewährleistet.

Osmotische Systeme, wie die der o.g. Patentschriften sind dafür bekannt, daß sie im Einzelfall starke schleimhautschädigende Effekte haben (Schneidbrennereffekt) (Pharm. Ztg. 128, 1845 (1983)), die zu Durchbrüchen durch die Magen- bzw. Dünndarmwand führen können. Diese sind durch die sehr kleine Austrittsöffnung für das Pharmakon und damit durch hohe Wirkstoffkonzentrationen an der Austrittsstelle bedingt.

Darüberhinaus ist die Herstellung osmotischer Systeme aufwendig und teuer. Die Herstellung macht den Einsatz komplizierter Technologien erforderlich (z.B. Lasertechnik), um mit der gebotenen Präzision Löcher in den osmotisch wirksamen Membranen zu erzeugen.

C. Bogentoft et al., Acta Pharm. Suec. 20, 311-314 (1983) und EPA 0040 590 beschreiben eine Arzneiform auf der Basis von multiple dose Wirkstoffträgern, die Wirkstoffe für die lokale Behandlung von Darmentzündungen (Salicylazo-sulfapyridin, 5-Aminosalicylsäure, Cholestyramin) im Colon freisetzen sollen. Entsprechend der Patentanmeldung werden Wirkstoffkerne mit einer Schicht eines anionischen carboxylhaltigen Polyacrylates und anschließend mit einer Schicht eines quartäre Ammoniumgruppen enthaltenden Polyacrylates überzogen. Die Wirkstoffabgabe aus diesem System ist stark pH-abhängig. Dabei dient die wasserunlösliche äußere Membran dazu, die Wasserdiffusion in die Granula hinein und die Wirkstoffdiffusion aus den Granula heraus zu verzögern. Dies zeigt auch die Dicke dieser Schicht, die 15-90% des gesamten Überzuges ausmachen kann. Die Arzneiform stellt eindeutig ein diffusionskontrolliertes System dar (äußere wasserunlösliche Schicht), bei dem die Membrandicke sich pH-abhängig vermindert. Im sauren

Medium ist eine maximal dicke Diffusionsschicht (innere magensaftunlösliche und äußere Schicht), im neutralen oder alkalischen Medium nach Auflösung der inneren Schicht nur die verbleibende äußere Schicht diffusionskontrollierend. Entsprechend der Gesamtschichtdicke ist die sich einstellende Lagphase pH-abhängig.

- 5 Diese Form wird nicht den interindividuellen pH-Variationen des Gastrointestinaltraktes gerecht. Die o.g. Forderung nach einer im Bedarfsfalle schnellen Wirkstoffabgabe an das Colon wird nicht erfüllt.

M. Saffran et al., Science, 233, 1081-1084 (1986) beschreibt ein Überzugsmaterial für Tabletten, das durch reduzierende Colonbakterien gespalten wird. Das vorher unlösliche Polymer löst sich im Colon auf und gibt die Tablettenkerne frei. Die Autoren schlagen dieses System für die orale Insulintherapie vor. Die Freisetzungsgeschwindigkeit aus dieser Form ist unmittelbar von der Bakterienbesiedlung des Colons abhängig und wird damit starken inter- und intraindividuellen Variationen unterliegen, die gerade die Therapiesicherheit bei Insulin gefährden.

EP 227814-A beansprucht, die Freisetzungsrates an dem Punkt zu erhöhen, wo die Resorptionsfähigkeit des Organismus reduziert wird. Die Arzneiform ist eine Matrixtablette. Die Matrix setzt in vitro bei Verwendung von bimodal verteilter Hydroxypropylmethylcellulose bimodal frei. Eine in vivo Korrelation fehlt, wobei gerade bei Hydrogelbildnern die Quellung und damit die Wirkstoffabgabe stark vom umgebenden Medium, seiner Ionenstärke, Ionenart und Nahrung, Art der Nahrung sowie mechanischen Belastungen abhängig ist. Die monolithische Arzneiform der Matrixtablette ist hinsichtlich der Transitzeit im Gastrointestinaltrakt weniger gut vorhersehbar als multiple dose Formen. Ob die Erhöhung der Freisetzungsrates in vitro auch in vivo zur richtigen Zeit am richtigen Ort erfolgt, ist nicht zuverlässig voraussagbar. Wie aus den Ausführungsbeispielen hervorgeht, sind wirkstoffabgabefreie Zeitintervalle nicht zu erzeugen.

EP 202051-A beansprucht, über die Kombination verschieden freisetzender Pelletsorten einer Kapselfüllung ebenfalls eine 1x-tägliche Gabe zu erreichen. Es handelt sich hierbei um normale Retardpellets, die ebenfalls keine wirkstoffabgabefreien Intervalle gewährleisten.

25 FR 2565107-A beschreibt aus konzentrischen Schichten von Wirk- und Hilfsstoffen aufgebaute Granula mit einer angeblichen Arzneistofffreigabe am gewünschten Wirkort, wobei der Beleg hierfür fehlt und bei diesem Pelletaufbau, der kein spezifisches wirkstoffabgabekontrollierendes Element enthält, auch der Grund für ein solches Verhalten nicht erklärbar ist. Phasen ohne Wirkstofffreisetzung sind mit dieser Form nicht erzielbar.

30 DE 3424648-A und DE 3329265-A beschreiben normale, kontinuierlich freisetzende Matrixarzneiformen, die die Eignung für die 1x-tägliche Gabe beanspruchen, ohne unterschiedliche Resorptionsverhältnisse an verschiedenen Orten im Gastrointestinaltrakt zu berücksichtigen. Wie aus den Ausführungsbeispielen hervorgeht, sind wirkstoffabgabefreie Zeitintervalle nicht zu erzeugen.

DE 3331262 und EP 0225189 beanspruchen, Arzneistoffe an definierten Orten im Verdauungstrakt durch alleinige pH-Steuerung freizusetzen. Die alleinige pH-Steuerung ist aufgrund großer inter- und intraindividuell-er Schwankungen und vor allem fehlender pH-Sprünge im Gastrointestinaltrakt ein ungeeignetes Freisetzungssignal.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, eine Arzneiform zu schaffen, die die vorstehend beschriebenen Gefahren und Nachteile beseitigt und weitgehend unabhängig von u.a. interindividuellen Variationen des pH-Wertes und der Bakterienflora im Gastrointestinaltrakt den inkorporierten Wirkstoff an einem vorbestimmten Ort oder zu einer vorbestimmten Zeit freisetzt und eine optimale Bioverfügbarkeit sicherstellt. Die Arzneiform soll nach einer im voraus festzulegenden Zeit mit der Wirkstoffabgabe beginnen, um bei Bedarf in Kombination mit sofort freisetzenden Dosisanteilen fluktuierende Plasmaspiegel für eine bedarfsangepaßte Therapie zu erzeugen.

45 Die Lagphase vor der Freisetzung einer definierten Dosis soll insbesondere so bemessen sein, daß der obere Colonbereich (colon ascendens) sicher erreicht und der Wirkstoff hier mit einer vorbestimmten Rate an das Colon abgegeben wird. Die Abgaberate soll so bemessen sein, daß dem jeweiligen Therapiebedarf angemessen hohe und langanhaltende Plasmaspiegel, bzw. Konzentrationen im Darmlumen bei lokal wirksamen Stoffen erzielt werden. In Kombination mit einem Dosisanteil, entsprechend der herkömmlichen Retardierung, wird damit die tägliche Einmalgabe von geeigneten Arzneistoffen ermöglicht.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß einen Kern, eine wirkstoffhaltige Schicht, enthaltend mindestens eine pharmakologisch aktive Substanz, eine Membran, eine Säureschicht, bestehend aus mindestens einer physiologisch unbedenklichen Säure und eine Verbundmembran umhüllen.

Nach einer Ausbildung besteht der Kern selbst aus mindestens einer pharmakologisch aktiven Substanz.

55 Eine weitere Ausbildung ist, daß die wirkstoffhaltige Schicht mindestens eine beliebige pharmakologisch aktive Substanz enthält, die Membran pH-unabhängig oder pH-abhängig löslich ist, die Säureschicht aus Natriumdihydrogenphosphat, Citronensäure, Weinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, ohne darauf beschränkt zu sein, und/oder Mischungen davon und die Verbundmembran aus einem pH-sensitiven Polymer

und einem unlöslichen Polymer besteht. Nach einer anderen Weiterbildung der Erfindung ist die Membran Celluloseacetatphthalat.

Vorteilhaft ist, daß das pH-sensitive Polymer aus Copolymeren aus Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester, Carboxymethylethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, Celluloseacetylphthalat, Cellulosediacetylphthalat, Celluloseetriacetylphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Natriumcelluloseacetatphthalat, Celluloseesterphthalat, Celluloseetherphthalat, Celluloseesteretherphthalat, Hydroxypropylcellulosephthalat, Methylcellulosephthalat, Keratin, Keratin-Sandarac-Tolubalsam, Salol, Salol- $\beta$ -naphthylbenzoat und Acetotannin oder Salol mit Perubalsam, ohne darauf beschränkt zu sein, oder Mischungen dieser Polymere untereinander und/oder löslichen oder unlöslichen Polymeren besteht. Weiterhin vorteilhaft ist, daß das unlösliche Polymer Celluloseether, Copolymerisat aus Acryl- und Methacrylsäureestern mit quartären Ammoniumgruppen oder Polyvinylacetat, ohne darauf beschränkt zu sein, und/oder Mischungen davon und/oder Anteile von löslichen Polymeren enthaltend, ist.

Besonders vorteilhaft ist, daß die Verbundmembran porenbildende Substanzen enthält.

Weiterhin ist vorteilhaft, daß der Polymeranteil der unlöslichen Membran der Verbundschicht 1 - 30 Gew.-% beträgt. Nach einer besonders vorteilhaften Weiterbildung der Erfindung enthält die wirkstoffhaltige Schicht zusätzlich zu mindestens einer pharmakologisch aktiven Substanz mindestens einen Absorptionsförderer und/oder mindestens einen Solubilisator. Weiterhin können die wirkstoffhaltige und die Säureschicht zu einer Schicht vereint sein, daß diese eine mindestens eine pharmakologisch aktive Substanz und mindestens eine physiologisch unbedenkliche Säure enthaltende Wirkstoff-Säuremischung ist.

Nach einer anderen Ausbildung der Erfindung ist die Membran abwesend.

Weiterhin ist die Arzneiform eine Tablette, ein Pellet, eine Kapsel, ein Granulum, eine Pille oder ein Dragee. Ferner kann die erfindungsgemäße pharmazeutische Zubereitung hergestellt werden, indem auf einen physiologisch unbedenklichen Kern mindestens eine pharmakologisch aktive Substanz aufgebracht wird, auf die gegebenenfalls eine Membranschicht und hierauf eine Säureschicht aufgetragen wird, auf die die Verbundmembran aufgebracht wird.

Nach einer vorteilhaften Verfahrensausgestaltung werden die verschiedenen Schichten durch Agglomerieren, Aufsprühen in der Wirbelschicht, Auftragen per Hand, durch Pulverdosiern, durch Aufpressen, Verpressen, Aufkleben, Extrudieren, Tauchen und/oder Aufwalzen auf den wirkstoffhaltigen Kern aufgebracht. Schließlich eignet sich die erfindungsgemäße pharmazeutische Zubereitung zur Therapie von Krankheiten.

Im Folgenden wird die Erfindung näher beschrieben. In vielen Untersuchungen wurde gefunden, daß die Passagezeit eines Pharmakons durch den Dünndarm mit etwa 3 - 4 Stunden nahezu konstant ist; (S.S. Davis, J. Contr. Release, 2, 27-38 (1985) und J.G. Davis et al., Gut, 27, 886-892 (1986)). Diesen Zeitraum galt es für ein abgabefreies Intervall zu nutzen. Das Verlassen des Magens und der damit verbundene pH-Wechsel sollte als Signal für den Beginn der genannten Zeitspanne dienen. Durch Integrieren eines internen Puffersystems in eine mit einer Verbundmembran überzogene Arzneiform wird die Ablösung der pH-sensitiven Membran zeitlich verzögert und so eine Lagphase erzeugt. Als Prüfmedium diente eine Flüssigkeit, deren pH-Wert oberhalb des zur Auflösung des pH-sensitiven Anteils der Verbundmembran benötigten lag.

Überraschenderweise ermöglicht nur eine Verbundschicht in erfindungsgemäßer Zusammensetzung im Zusammenwirken mit einer in der Arzneiform enthaltenen physiologisch unbedenklichen Säure die Zeitsteuerung. Weiterhin überraschend ist die Tatsache, daß der unlösliche Anteil der Verbundmembran in einer solch geringen Schichtdicke aufgetragen werden kann, daß sie nicht als freigabekontrollierende Membran für den Wirkstoff wirkt.

Als Arzneiformen kommen feste Darreichungsformen wie Tabletten, Pellets, Kapseln, Granula, Pillen und Dragees in Betracht. In hervorragender Weise sind Pellets und Granula als Wirkstoffträger geeignet. Diese Formen unterliegen einer reproduzierbaren Bewegungskinetik im Magen-Darm-Kanal. Die Transitzeit vom Verlassen des Magens bis zum Erreichen des Colons ist gut vorhersehbar und unabhängig von der Nahrungsaufnahme (S.S. Davis et al., Int. J. Pharmaceutics, 21, 331-340 (1984)). Sie beträgt typisch 3-4 Std (J.G. Hardy, J.Nucl.Med., 25, 59 (1984)). Arzneiformen der erfindungsgemäßen Zusammensetzung zeichnen sich dadurch aus, daß nach dem Verlassen des Magens beliebig lange Zeitintervalle mit geringster Wirkstofffreisetzung hergestellt werden können. Nach dieser Periode wird der Wirkstoff mit beliebig einstellbarer Geschwindigkeit freigesetzt.

Der Aufbau der Arzneiform richtet sich dabei nach den Anforderungen an die Freisetzung nach Erreichen der Zielorte. So kann auf einen wirkstoffhaltigen Kern (in der Abbildung mit I/II gekennzeichnet) eine pH-unabhängig oder pH-abhängig auflösende Membran (Wirkstoffabgabesteuerung)(III) aufgebracht werden. Auf diese Membran wird die physiologisch unbedenkliche Säure(IV) und hierauf die zeitsteuernde Verbundmembran(V) aufgebracht. Der Kern kann einen oder mehrere Wirkstoffe in Kombination mit einem

oder mehreren Absorptionsförderern, exemplarisch seien genannt 5-Methoxysalicylsäure, Salicylsäure und/oder Netzmitteln, z. B. Polysorbate, Blockcopolymere aus Ethylenoxid und Propylenoxid, ethoxylierte Glyceride und/oder Solubilisatoren enthalten. Auf die Verbundmembran (V) kann wiederum eine weitere Wirkstoffschicht, gegebenenfalls auch eine zusätzliche Säureschicht und eine weitere Verbundmembran aufgebracht werden.

Die Menge und die Natur der aufgetragenen Säure in Zusammenhang mit der Durchlässigkeit der Verbundschicht ist bestimmend für die Dauer der Lagphase, das heißt der Phase ohne Wirkstofffreisetzung. Die Durchlässigkeit der Verbundmembran kann in weiten Grenzen in Abhängigkeit von ihrer Zusammensetzung, z.B. durch Einsatz pH-sensitiver Polymere, die bei unterschiedlichen pH-Werten löslich sind, Mischungen dieser Polymere untereinander und/oder mit pH-unabhängig auflösenden oder unlöslichen Polymeren, Einbau porenbildender Substanzen, im weiteren durch unterschiedliche Gesamtschichtdicke, unterschiedliche Schichtdickenverhältnisse der pH-sensitiven und der unlöslichen Komponente der Verbundmembran den jeweiligen Anforderungen an die Lagphase und Natur der Wirkstoffe angepaßt werden.

Prinzipiell richtet sich die Lagphase bei vorgegebener Zusammensetzung und Dicke der Verbundschicht nach der Säuremenge, die die Auflösung des pH-sensitiven Anteils der Verbundschicht verhindert. Nachdem die Säureschicht erschöpft ist, bricht die Verbundmembran zusammen und der darunter liegende Wirkstoff wird entsprechend den Eigenschaften der direkt auf ihn aufgetragenen Membran frei. Fehlt diese Steuermembran, wird der Wirkstoff mit maximaler Geschwindigkeit freigesetzt.

In Beispiel 1 ist eine Ausführungsform beschrieben, die etwa 4 Stunden nach Verlassen des Magens ihren Wirkstoff spontan freisetzt. Die in vivo-Prüfung an 6 Probanden zeigt deutlich, daß die gesamte Dosis reproduzierbar im Colon zur Resorption kam (Abb. 2). Im cross-over Versuch wurden Diltiazem-Pellets des Beispiels 2 appliziert. Die Pellets unterschieden sich von denen des Beispiels 1 durch das Fehlen der inneren freisetzungsteuernden Membran (III, bez. auf Abb. 1) und eine reduzierte Säuremenge (IV). Der Vergleich zeigt deutlich, daß die verringerte Säuremenge die Lagphase verkürzt. Der schnelle Anstieg der Plasmaspiegel ist eine Folge der fehlenden Membran (III). Da für die hier verwendeten Pellets eine Magenpassagezeit von etwa 1-2 Stunden anzunehmen ist (S.S. Davis, *Top. Pharm. Sci., Proc. Int. Congr. Pharm. Sci. FIP*, 43rd 1983 p. 205-215 D.D. Breimer and P. Speiser (Ed), Elsevier, Amsterdam; S.S. Davis et al. *Int. J. Pharmaceutics*, 21, 331-340 (1984)), ergibt sich insgesamt in vivo eine Lagphase von etwa 5-6 Stunden für die Formulierung des Beispiels 1 und etwa 3-4 Stunden für die Formulierung des Beispiel 2.

Diese erste Formulierung ist geeignet

- in Kombination mit einer Teildosis, die über 6 Std nach der Einnahme freigesetzt wird, die einmal tägliche Gabe von Wirkstoffen wie z.B. Nifedipin, Diltiazem, Verapamil etc zu ermöglichen;

- Arzneistoffe, die im Magen oder Dünndarm labil sind wie etwa Peptidhormone, z.B. GH-RH, LH-RH, Insulin, Calcitonin, Wachstumshormone u.a. gezielt und reproduzierbar ins Colon zu transportieren und hier freizusetzen. Gerade Peptidpharmaka können zur Erhöhung der systemischen Verfügbarkeit in Kombination mit Resorptionsförderern wie 5-Methoxysalicylsäure, Salicylsäure u.a. kombiniert werden;

- Arzneistoffe, die in den frühen Morgenstunden vor dem Aufstehen in wirksamer Plasmakonzentration vorhanden sein sollen, wie z.B. Antiasthmatica, Antirheumatica, Antiphlogistica und Nitrate abends zuvor zu applizieren. Die Wirkstofffreisetzung ruht während der Nachtstunden, in denen keine therapeutische Plasmakonzentration erforderlich ist, um dann in den frühen Morgenstunden anzusteigen und die Patienten vor z.B. Asthmaanfällen oder Angina Pectoris Attacken während oder kurz vor der Aufwachphase zu schützen;

- Arzneistoffe, die im Colonbereich lokal wirken sollen, z.B. Antibiotika, Antiphlogistica, Spasmolytica u.a., gezielt an das Zielorgan zu bringen.

Die Formulierung in Beispiel 2 ist geeignet, in Kombination mit einer sofort freisetzenden Teildosis fluktuierende Plasmaspiegel zu erzeugen. Die in vivo Ergebnisse zeigen, daß die Freisetzung des Wirkstoffes im Dünndarm erfolgt und die Resorption nicht verlangsamt ist. Die Kombination entspräche der zweimaligen Applikation einer schnelfreisetzenden Form im Abstand von 4 Stunden. Dies ist eine Forderung, die z.B. an eine Therapie mit organischen Nitraten gestellt wird. Dadurch kann die Entstehung von Toleranz vermieden werden.

Das Beispiel 3 mit dem Wirkstoff Isosorbiddinitrat macht deutlich, daß die Lagphase innerhalb der physiologisch zu erwartenden pH-Werte unabhängig vom umgebenden Milieu ist (Vergleich Wirkstofffreisetzung 1 und 2). Die Milieubedingungen sind so gewählt, daß die Auflösung des pH-sensitiven Anteiles der Verbundmembran ohne die erfindungsgemäße Zusammensetzung eintreten müßte.

Beispiel 4 zeigt den Einfluß der Zusammensetzung auf die in vitro-Freisetzung anhand von Isosorbiddinitratpellets, bei denen im Vergleich zu Beispiel 3 die Säuremenge halbiert, der pH-sensitive Anteil der Verbundmembran jedoch verdoppelt ist. Die resultierende Lagphase ist gegenüber Beispiel 3 halbiert. Dieses zeigt, daß innerhalb der Verbundmembran nicht die Dicke der pH-sensitiven Schicht, sondern die eingesetzte Säuremenge zusammen mit der Verbundmembran für die Zeitsteuerung notwendig ist. Zum

Vergleich ist in Beispiel 5 die Freisetzung von Pellets lediglich mit dem pH-sensitiven Anteil der Verbundmembran dargestellt. Eine Lagphase und damit eine zeitgesteuerte Wirkstofffreisetzung ist nicht zu erkennen.

5

## Beispiele

### Beispiel 1

10

#### *Zusammensetzung*

15

1 Diltiazem-HCl	50,0 g
2 Zuckerkügelchen	50,0 g
3 Hydroxypropylcellulose	1,0 g
4 Celluloseacetatphthalat	7,5 g
5 Bernsteinsäure	25,0 g
6 Ethylcellulose	6,0 g
7 Hydroxypropylcellulose	6,0 g
8 Celluloseacetatphthalat	7,5 g
9 Ethylcellulose	1,0 g

20

25

#### *Herstellung*

Auf die Zuckerkügelchen (2) wird der Wirkstoff (1) in einem geeigneten Kessel mittels einer Klebstofflösung, bestehend aus Klebstoff (3), gelöst in einem geeigneten Lösemittel, aufgebracht. Auf die Wirkstoffschicht wird eine Membran aus Celluloseacetatphthalat (4) und hierauf eine Schicht Säure (5) in der Wirbelschicht mit Hilfe einer Klebstofflösung/-dispersion aus 6 und 7 in einem geeigneten Löse- bzw. Dispersionsmittel aufgebracht. Auf die Säureschicht wiederum wird ebenfalls in der Wirbelschicht die Verbundmembran aus Celluloseacetatphthalat (8) und Ethylcellulose (9) in einem geeigneten Löse- bzw. Dispersionsmittel aufgebracht.

35

#### *Wirkstofffreisetzung*

40

Methode: Rotating Bottle NF XIII, modifiziert pH Wechsel nach 4 Stunden von pH = 5,5 nach pH = 7,5

45

Zeit(h)	freigesetzter Wirkstoff	
	pH 5,5	pH 7,5
2	0,2 %	
4	0,7 %	
6		7,0 %
8		22,0 %
10		39,0 %

50

55

### Beispiel 2

Die Herstellung der Diltiazem-Pellets erfolgt wie in Beispiel 1. Die freisetzungssteuernde Membran aus



Celluloseacetatphthalat direkt über der Wirkstoffschicht entfällt jedoch. Die Bernsteinsäuremenge ist auf 20% reduziert.

### 5 Zusammensetzung

1 Diltiazem-HCl	50,0 g
2 Zuckerkügelchen	50,0 g
3 Hydroxypropylcellulose	1,0 g
4 Bernsteinsäure	5,0 g
5 Ethylcellulose	6,0 g
6 Hydroxypropylcellulose	6,0 g
7 Celluloseacetatphthalat	7,5 g
8 Ethylcellulose	1,0 g

### Wirkstofffreisetzung

Methode: Rotating Bottle NF XIII pH- Wechsel nach 4 Stunden von pH = 5,5 nach pH = 7,5

Zeit (h)	freigesetzter Wirkstoff	
	pH 5,5	pH 7,5
2	0,4 %	
4	14,7 %	
6		63,0 %
8		102,0 %

### Beispiel 3

### Zusammensetzung

1 Isosorbiddinitrat/Lactose 40/60	83,3 g
2 Zuckerkügelchen	50,0 g
3 Hydroxypropylcellulose	3,3 g
4 Bernsteinsäure	70,0 g
5 Ethylcellulose	8,4 g
6 Hydroxypropylcellulose	8,4 g
7 Eudragit L	15,4 g
8 Triacetin	2,4 g
9 Talkum	2,7 g
10 Ethylcellulose	2,5 g
11 Macrogol 1500	0,25g
12 Talkum	0,25g

### Herstellung

Auf die Zuckerkügelchen (2) wird eine Mischung aus Isosorbiddinitrat und Lactose (1) in einem Kessel mittels einer Klebstofflösung, bestehend aus dem Klebstoff (3) und einem geeigneten Lösemittel, aufgebracht. Hierauf wird in der Wirbelschicht die Säure (4) mittels einer Klebstofflösung aus den Klebstoffen (5) und (6) aufgetragen. Auf die Säureschicht wird, ebenfalls in der Wirbelschicht, die Verbundmembran aus den Stoffen (7) aufgebracht.

#### Wirkstofffreisetzung 1

Methode: Rotating Bottle NF XIII, mod. pH-Wechsel nach 4 Stunden von pH = 5,5 nach pH = 6,0

Zeit (h)	freigesetzter Wirkstoff	
	pH 5,5	pH 6,0
2	3,5 %	39,2 %
4	8,2 %	
6		

#### Wirkstofffreisetzung 2

Methode: Rotating Bottle NF XIII, mod

Zeit (h)	freigesetzter Wirkstoff pH-Wert = 6,0
1	1,3 %
2	2,9 %
3	4,5 %
4	9,3 %
5	24,8 %
6	44,2 %

#### Beispiel 4

#### Zusammensetzung

1 Isosorbiddinitrat/Lactose 40/60	83,3 g
2 Zuckerkügelchen	50,0 g
3 Hydroxypropylcellulose	3,3 g
4 Bernsteinsäure	35,0 g
5 Ethylcellulose	8,4 g
6 Hydroxypropylcellulose	8,4 g
7 Eudragit L	10,9 g
8 Triacetin	2,25g
9 Talkum	2,25g
10 Ethylcellulose	2,5 g
11 Macrogol 1500	0,25g
12 Talkum	0,5 g

Die Herstellung erfolgt analog. Die Bernsteinsäuremenge ist halbiert, die Eudragit L Menge verdoppelt.

### Wirkstofffreisetzung

Methode: Rotating Bottle NF XIII pH-Wechsel nach 4 Stunden von pH = 6,0 nach pH = 7,5

Zeit (h)	freigesetzter Wirkstoff	
	pH 6,0	pH 7,5
2	17,9 %	95,3 %
4	70,9 %	
6		

### Beispiel 5

Die Herstellung der Isosorbiddinitratpellets erfolgt wie in Beispiel 4. Der Ethylcelluloseanteil der Verbundmembran entfällt jedoch.

### Wirkstofffreisetzung 1

Methode: Rotating Bottle NF XIII pH-Wechsel nach 4 Stunden von pH = 6,0 nach pH = 7,5

Zeit (h)	freigesetzter Wirkstoff	
	pH 6,0	pH 7,5
2	54,2 %	102,9 %
4	92,8 %	
6		

### Wirkstofffreisetzung 2

Methode: Rotating Bottle NF XIII, mod. pH-Wechsel nach 4 Stunden von pH = 5,5 nach pH = 7,5

5

10

Zeit (h)	pH-Wert	
	5,5	7,5
2	2,0 %	
4	4,5 %	
6		68,9 %

## 15 Ansprüche

1. Oral zu verabreichende pharmazeutische Zubereitung, bestehend aus einem Kern und ihn umhüllende Schichten, dadurch gekennzeichnet, daß einen Kern, eine wirkstoffhaltige Schicht, enthaltend mindestens eine pharmakologisch aktive Substanz, eine Membran, eine Säureschicht, bestehend aus mindestens einer physiologisch unbedenklichen Säure und eine Verbundmembran umhüllen.

2. Oral zu verabreichende pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Kern selbst aus mindestens einer pharmakologisch aktiven Substanz besteht.

3. Oral zu verabreichende pharmazeutische Zubereitung nach Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstoffhaltige Schicht mindestens eine beliebige pharmakologisch aktive Substanz enthält, die Membran pH-unabhängig oder pH-abhängig löslich ist, die Säureschicht aus Natriumdihydrogenphosphat, Citronensäure, Weinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, ohne darauf beschränkt zu sein, und/oder Mischungen davon und die Verbundmembran aus einem pH-sensitiven Polymer und einem unlöslichen Polymer besteht.

4. Oral zu verabreichende pharmazeutische Zubereitung nach Ansprüchen 1 - 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Membran Celluloseacetatphtalat ist.

5. Oral zu verabreichende pharmazeutische Zubereitung nach Ansprüchen 1 - 4, dadurch gekennzeichnet, daß das pH-sensitive Polymer aus Copolymeren aus Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester, Carboxymethylethylcellulose, Celluloseacetatphtalat, Celluloseacethylphtalat, Cellulosediacethylphtalat, Celluloseetriacethylphtalat, Hydroxypropylmethylcellulosephtalat, Natriumcelluloseacetatphtalat, Celluloseesterphtalat, Celluloseetherphtalat, Celluloseesteretherphtalat, Hydroxypropylcellulosephtalat, Methylcellulosephtalat, Keratin, Keratin-Sandarac-Tolubalsam, Salol, Salol- $\beta$ -naphthylbenzoat und Acetotannin oder Salol mit Perubalsam, ohne darauf beschränkt zu sein, und/oder Mischungen dieser Polymere untereinander und/oder löslichen oder unlöslichen Polymeren besteht.

6. Oral zu verabreichende pharmazeutische Zubereitung nach Ansprüchen 1 - 5, dadurch gekennzeichnet, daß das unlösliche Polymer Celluloseether, Copolymerisat aus Acryl- und Methacrylsäureestern mit quartären Ammoniumgruppen oder Polyvinylacetat, ohne darauf beschränkt zu sein, und/oder Mischungen davon und/oder Anteile von löslichen Polymeren enthaltend, ist.

7. Oral zu verabreichende pharmazeutische Zubereitung nach Ansprüchen 1 - 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbundmembran porenbildende Substanzen enthält.

8. Oral zu verabreichende pharmazeutische Zubereitung nach Ansprüchen 1 - 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Polymeranteil der unlöslichen Membran der Verbundschicht 1 - 30 Gew.-% beträgt.

9. Oral zu verabreichende pharmazeutische Zubereitung nach Ansprüchen 1 - 8, dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstoffhaltige Schicht zusätzlich zu mindestens einer pharmakologisch aktiven Substanz mindestens einen Absorptionförderer und/oder mindestens einen Solubilisator enthält.

10. Oral zu verabreichende pharmazeutische Zubereitung nach Ansprüchen 1 - 9, dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstoffhaltige und die Säureschicht zu einer Schicht vereint sind und diese eine mindestens eine pharmakologisch aktive Substanz und mindestens eine physiologisch unbedenkliche Säure enthaltende Wirkstoff-Säuremischung ist.

11. Oral zu verabreichende pharmazeutische Zubereitung nach Ansprüchen 1 - 10, dadurch gekennzeichnet, daß diese keine Membran enthält.

12. Oral zu verabreichende pharmazeutische Zubereitung nach Ansprüchen 1 - 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Arzneiform eine Tablette, ein Pellet, eine Kapsel, ein Granulum, eine Pille oder ein Dragee ist.

13. Verfahren zur Herstellung einer oral zu verabreichenden pharmazeutischen Zubereitung nach Ansprüchen 1 - 12, dadurch gekennzeichnet, daß auf einen physiologisch unbedenklichen Kern mindestens eine pharmakologisch aktive Substanz aufgebracht wird, auf die gegebenenfalls eine Membranschicht und hierauf eine Säureschicht aufgetragen wird, auf die die Verbundmembran aufgebracht wird.

5 14. Verfahren zur Herstellung einer oral zu verabreichenden pharmazeutischen Zubereitung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß die verschiedenen Schichten durch Agglomerieren, Aufsprühen in der Wirbelschicht, Auftragen per Hand, durch Pulverdosiierer, durch Aufpressen, Verpressen, Aufkleben, Extrudieren, Tauchen und/oder Aufwalzen auf den wirkstoffhaltigen Kern aufgebracht werden.

10 15. Oral zu verabreichende pharmazeutische Zubereitung nach Ansprüchen 1 - 14 zur Therapie von Krankheiten.

15

20

25

30

35

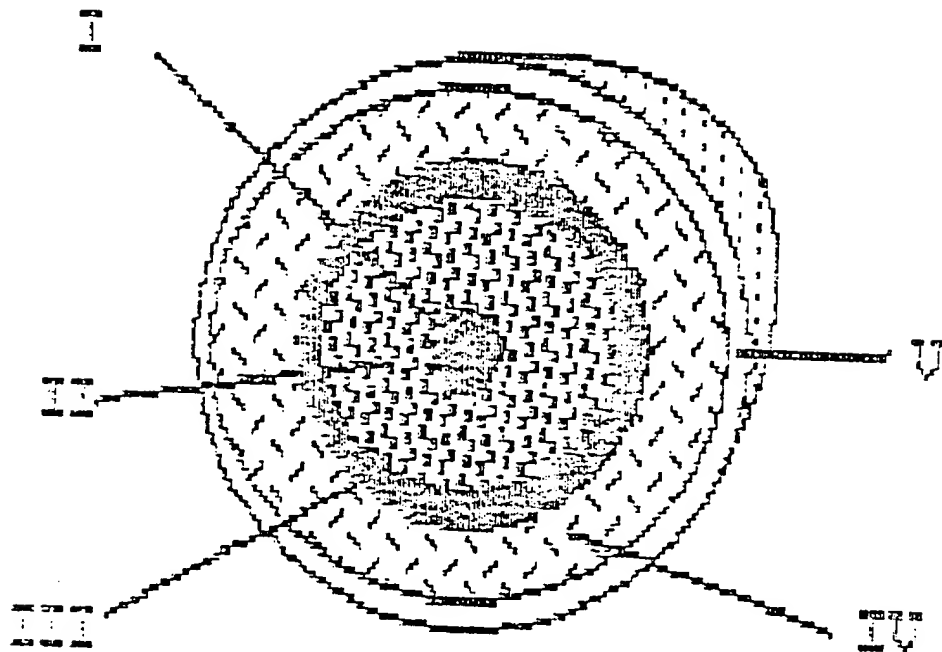
40

45

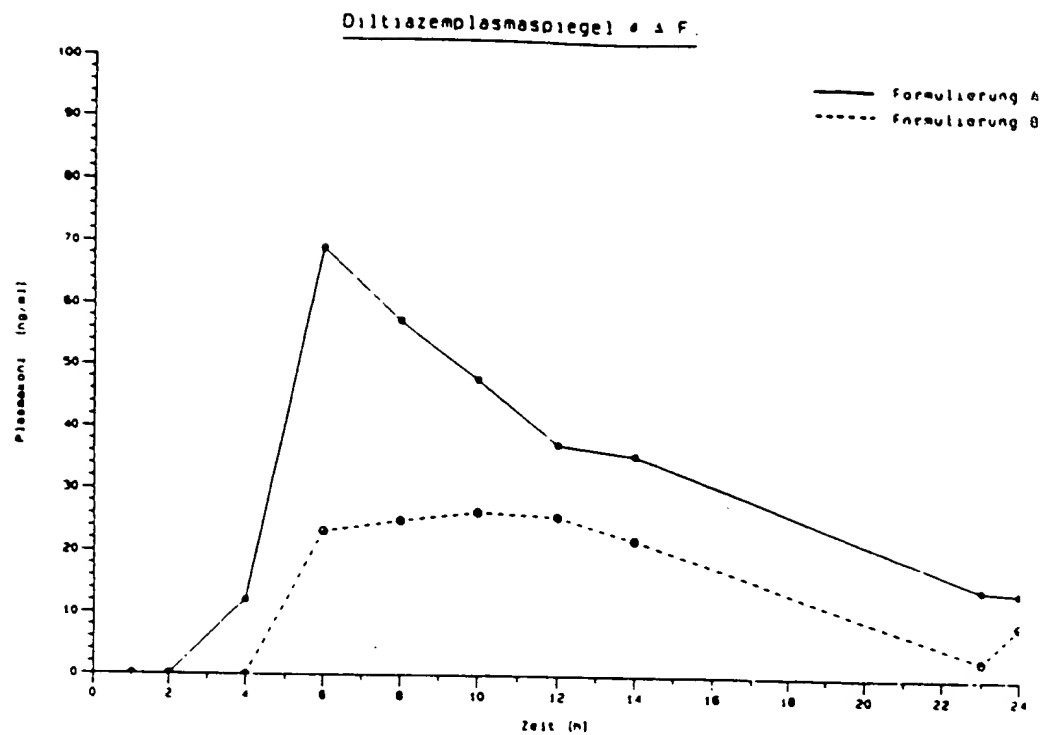
50

55

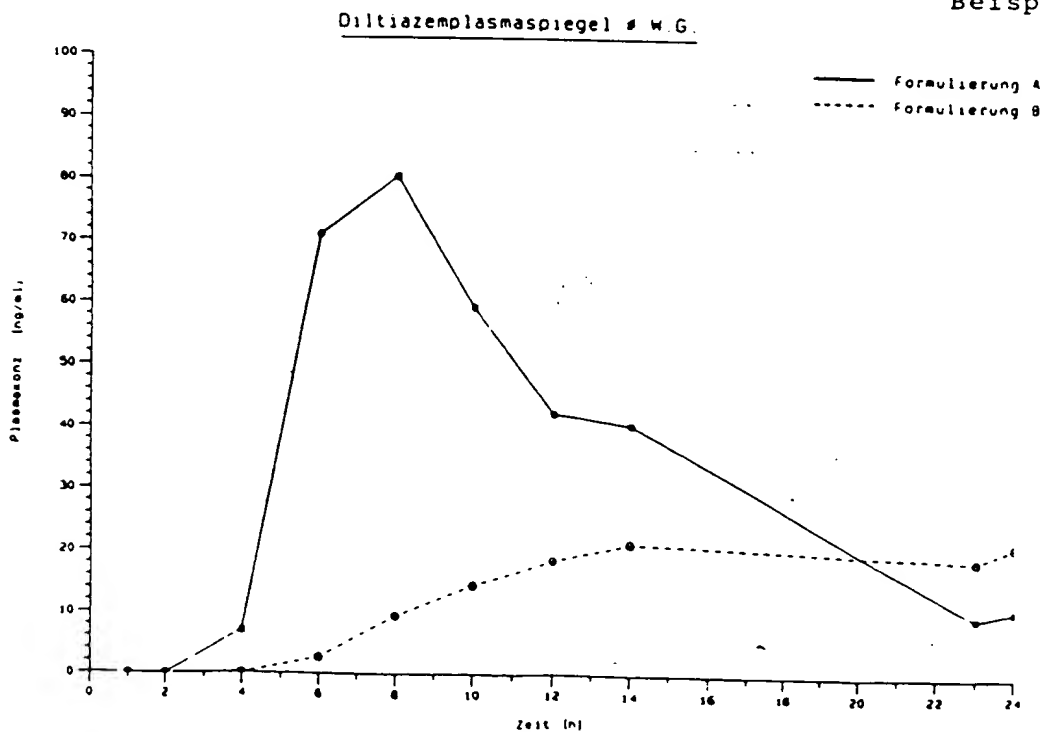
Zeichnungen



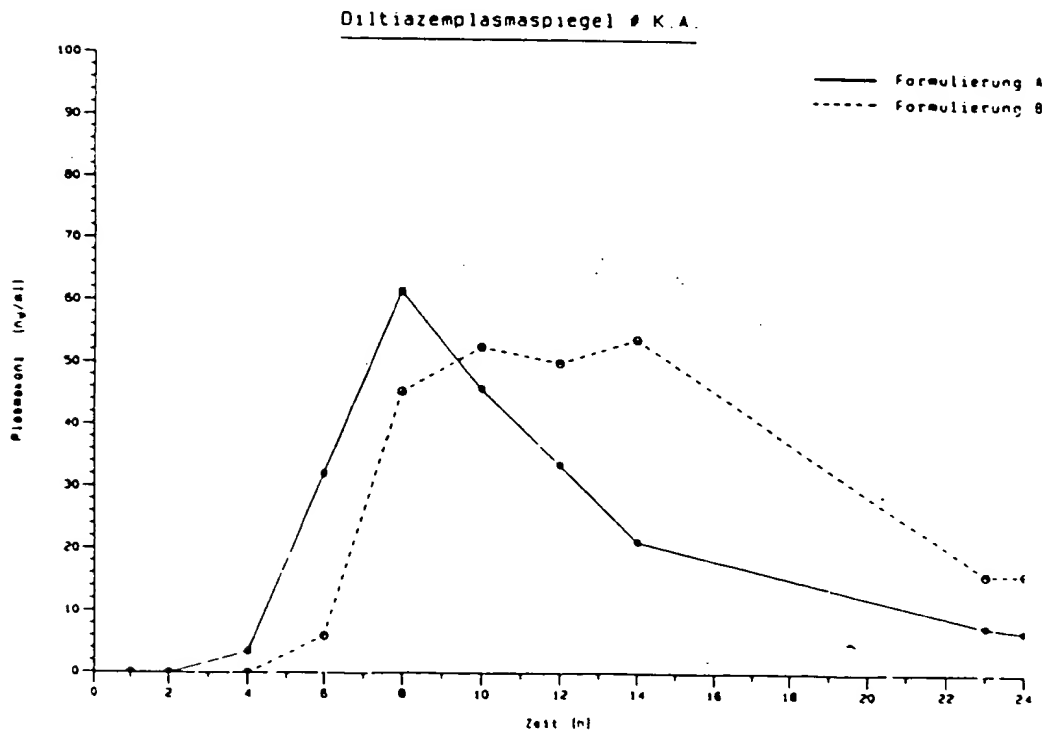
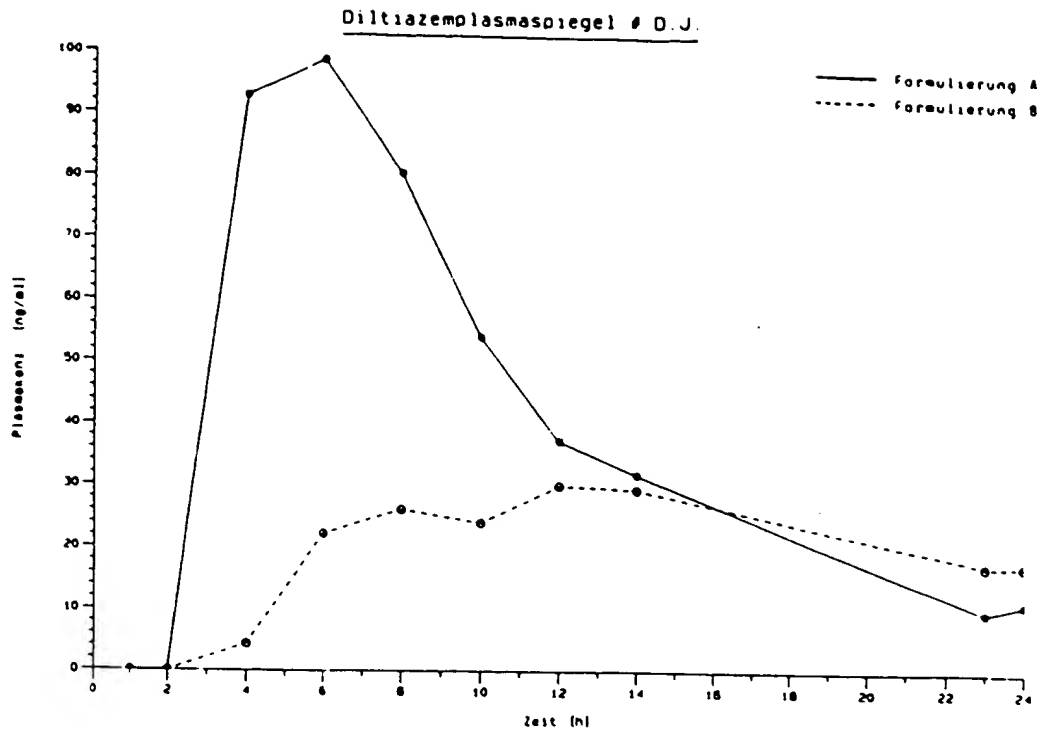
Zeichnungen



Formulierung A entspricht Beisp. 2; Formulierung B entspricht Beisp. 1

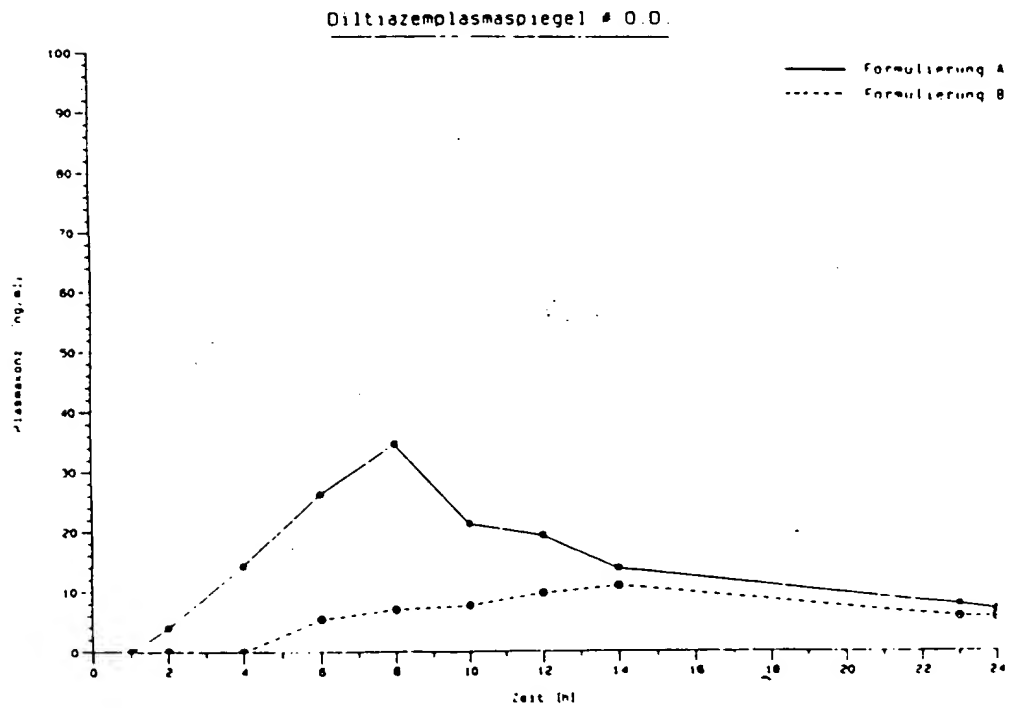
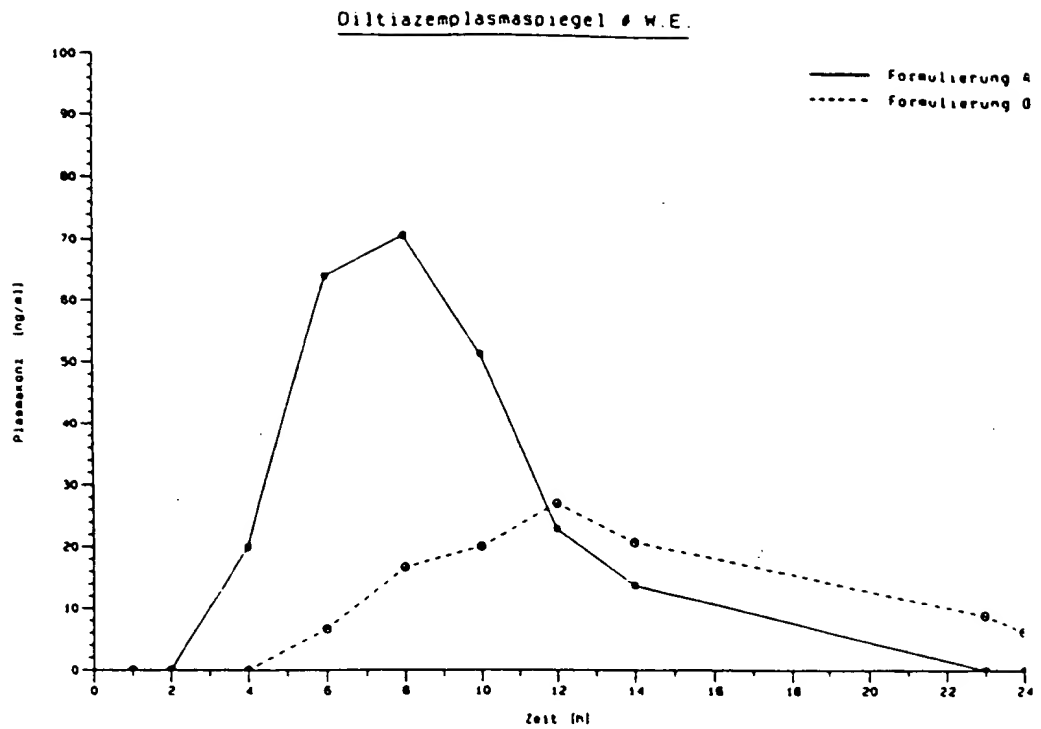


Zeichnungen





Zeichnungen



(19)



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer:

**0 338 383**  
**A3**

(12)

# EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 89106384.4

(51) Int. Cl.<sup>5</sup> A61K 9/54 , A61K 9/24

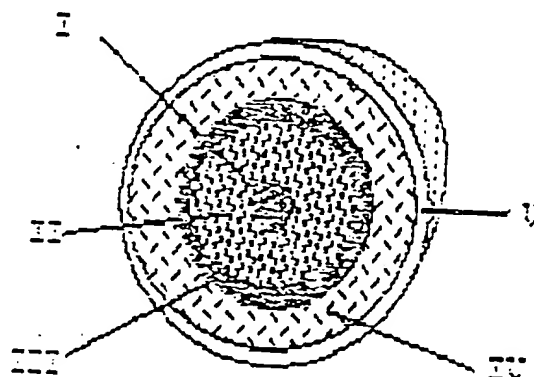
(22) Anmeldetag: 11.04.89

(30) Priorität: 16.04.88 DE 3812799

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
25.10.89 Patentblatt 89/43(64) Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE(88) Veröffentlichungstag des später veröffentlichten  
Recherchenberichts: 28.03.90 Patentblatt 90/13(71) Anmelder: SCHWARZ PHARMA AG  
Mittelstrasse 11-13  
D-4019 Monheim/Rhld(DE)(72) Erfinder: Klokke-Bethke, Karin, Dr.rer.nat.  
Grazer Strasse 17  
D-4019 Monheim/Rhld(DE)  
Erfinder: Fischer, Wilfried, Dr.rer.nat.  
Anemonenweg 16  
D-5093 Burscheid(DE)

(54) Oral zu verabreichende pharmazeutische Zubereitung mit kontrollierter Wirkstofffreisetzung und Verfahren zu deren Herstellung.

(57) Oral zu verabreichende pharmazeutische Zubereitung mit kontrollierter Wirkstofffreisetzung, enthaltend einen Kern, der selbst aus mindestens einer pharmakologisch aktiven Substanz besteht oder einen Kern aus physiologisch unbedenklichem Material, den eine wirkstoffhaltige Schicht, enthaltend mindestens eine pharmakologisch aktive Substanz, gegebenenfalls eine Membran, eine Säureschicht, bestehend aus mindestens einer physiologisch unbedenklichen Säure und eine Verbundmembran, bestehend aus einem pH-sensitiven Polymer und einem unlöslichen Polymer, umhüllen sowie Verfahren zu deren Herstellung. Die pharmazeutische Zubereitung ist für alle beanspruchten Arzneiformen und zur Therapie von Krankheiten anwendbar.



EP 0 338 383 A3



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 89 10 6384

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.4)
X	EP-A-0 032 562 (K. THOMAE GmbH) * Insgesamt, insbesondere Seite 9, Zeilen 31-34; Seite 13, Zeile 1 - Seite 14, Zeile 14 *	10-15	A 61 K 9/54 A 61 K 9/24
A	---	1-9	
D, A	EP-A-0 040 590 (AB HÄSSLE) ---		
A	EP-A-0 092 060 (LABORATORI PROPHIN) * Insgesamt, insbesondere Seite 4, Zeile 34 - Seite 5, Zeile 4; Seite 6, Zeile 35 - Seite 7, Zeile 4 * -----	1	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 22-12-1989	Prüfer BENZ K. F.
<b>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE</b> X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			